

11/9/1 DIALOG(R)File 351:Derwent WPI (c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

008006375

WPI Acc No: 1989-271487/198938

XRAM Acc No: C89-120169

XRPX Acc No: N89-207390

**Biologically compatible, water soluble phospho-silicate  
glasses prodn. - by controlled hydrolysis of liq. silico-phosphate  
precondensate, useful as slow release matrix for pharmaceuticals**

Patent Assignee: SUVERKRUP R (SUVE-I)

Inventor: SUVERKRUP R

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 3905394	A	19890914	DE 3905394	A	19890222	198938 B
DE 3905394	C	19901004				199040

Priority Applications (No Type Date): DE 3806937 A 19880303; DE 3905394 A 19890222

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 3905394	A		3		

Abstract (Basic): DE 3905394 A

Prod. of biologically compatible, water-soluble, inorganic glass (I), based on phospho-silicates, comprises hydrolysis of liq. precondensates of defined silicophosphates (prepd. from silicic ester halides with stoichiometric amts. of phosphate esters) in presence of acid or base catalyst. Hydrolysis is under controlled conditions of temp., pressure and water vapour partial pressure, and opt. the structure of the prod. is modified by adding an organometallic cpd.

Specifically the precondensates are trialkoxysilyl -dialkylphosphates; dialkoxysilyl-bis -dialkylphosphates; or di(trialkoxysilyl) -silico-dialkylphosphates, and the structure can be modified by adding alkali, alkaline earth, Al or Ti alkoxides.

USE/ADVANTAGE - (I) are useful as matrices in controlled release pharmaceutical compsns. The compsns. can be formulated for oral or rectal administration; application to the mucosa, or as implants. Glasses plasticised by adding alkali or alkaline earth hydroxides plus excess alcohol can be used to fill and stabilise surgically-created bone defects (esp. following extraction of teeth). These glasses are simple to make in reproducible and easily-modified form, which decompose gradually in vivo without leaving any residue.

0/0

Title Terms: BIOLOGICAL; COMPATIBLE; WATER; SOLUBLE; PHOSPHO; SILICATE; GLASSES; PRODUCE; CONTROL; HYDROLYSIS; LIQUID; SILICO; PHOSPHATE; PRECONDENSATE; USEFUL; SLOW; RELEASE; MATRIX; PHARMACEUTICAL

Derwent Class: B07; D22; E36; L01; P34

International Patent Class (Additional): A61L-015/03; A61L-027/00;

C01B-033/20; C03B-008/02; C03C-004/00

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): B05-B01B; B05-B01P; B12-M10; D08-A01; E05-E03;

E05-G09D; L01-A07B; L01-L; N05-E02

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* A100 A111 A119 A313 A422 A940 B114 B115 B701 B712 B713 B720 B815  
B831 C108 C802 C803 C804 C805 C807 M411 M720 M903 M904 N209 N242  
N421 N422 N442 N512 N513 N520 N521 P913 Q452 R051 R052 8938-02401-P  
\*02\* C101 C108 C316 C540 C730 C800 C801 C802 C804 C805 M411 M730 M903

BEST AVAILABLE COPY

M910 Q421

## Chemical Fragment Codes (M3):

\*01\* A100 A111 A119 A313 A422 A940 B114 B115 B701 B712 B713 B720 B815  
B831 C108 C802 C803 C804 C805 C807 M411 M720 M903 M904 N209 N242  
N421 N422 N442 N512 N513 N520 N521 P913 Q452 R051 R052 8938-02401-P  
\*02\* C101 C108 C316 C540 C730 C800 C801 C802 C804 C805 M411 M730 M903  
M910 Q421

Derwent Registry Numbers: 1068-S; 1367-S; 1512-S; 1514-S; 1714-S

Generic Compound Numbers: 8938-02401-P

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2002 Thomson Derwent. All rights reserved.

---

© 2002 The Dialog Corporation

BEST AVAILABLE COPY

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Patentschrift  
⑪ DE 3905394 C2

②1 Aktenzeichen: P 39 05 394.6-45  
②2 Anmeldetag: 22. 2. 89  
④3 Offenlegungstag: 14. 9. 89  
④5 Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 4. 10. 90

⑤1 Int. Cl. 5:  
C03B 8/02  
C 03 C 4/00  
A 61 L 15/44  
A 61 L 27/00  
C 01 B 33/20

THE BRITISH LIBRARY

29 OCT 1990  
SCIENCE REFERENCE AND  
INFORMATION SERVICE

DE 3905394 C2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

③0 Innere Priorität: ③2 ③3 ③1  
03.03.88 DE 38 06 937.7

⑦3 Patentinhaber:  
Süverkrüp, Richard, Dr., 5303 Bornheim, DE

⑦4 Vertreter:  
Schönwald, K., Dr.-Ing.; von Kreisler, A.,  
Dipl.-Chem.; Fues, J., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Selting, G., Dipl.-Ing.; Werner, H., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat.; Böckmann gen. Dallmeyer, G., Dipl.-Ing.,  
Pat.-Anwälte, 5000 Köln

⑦2 Erfinder:  
Süverkrüp, Richard, Dr., 5303 Bornheim, DE;  
Piechota, Ingolf, 5300 Bonn, DE; Lenig, Arthur, 5202  
Hennef, DE

⑤8 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:  
EP 02 61 593 A1  
British Society of Animal Production, Bd. 44, 1987,  
S. 467;  
Biomaterials, Vol. 2, Oktober 1981, S. 244-246;

⑤4 Verfahren zur Herstellung von bioverträglichen, wasserlöslichen anorganischen Gläsern und ihre Verwendung

DE 3905394 C2

BEST AVAILABLE COPY

## Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von bioverträglichen, wasserlöslichen anorganischen Gläsern auf Basis von Phosphorsilikaten nach einem Sol-Gel-Verfahren sowie deren Verwendung als Matrix pharmazeutischer Zubereitungen mit kontrollierter Freisetzung.

Pharmazeutische Zubereitungen mit kontrollierter Freisetzung spielen in der Galenik eine große Rolle, da Wirksamkeit und Nebenwirkungen im erheblichen Maße davon abhängen, daß zur richtigen Zeit die richtige Menge des Wirkstoffes zur Verfügung gestellt wird. Außer Zubereitungen, die erst nach Passieren der oberen Verdauungswege freigesetzt werden, gibt es eine Reihe von Zubereitungen, die den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum zur Verfügung stellen. Angestrebt wird dabei eine möglichst rasche, aber über einen längeren Zeitraum verteilt gleichmäßige Freisetzung. Derartige Zubereitungen verwenden als Matrix meist organische Polymere mit mehr oder weniger großer Porosität. Ein Nachteil derartiger Zubereitungen ist insbesondere bei der Implantation, daß sie meist biologisch nicht oder nur sehr langsam abgebaut werden können und unter Umständen bei mehrfacher Anwendung zu Allergien führen können. Es wäre somit erstrebenswert, eine Matrix einzusetzen, die nicht nur bioverträglich ist, sondern auch nach der Freisetzung der Wirkstoffe problemlos biologisch abgebaut werden kann und dadurch zu keinen Rückständen oder allergischen Reaktionen führt.

A.L. Poulton et al. British Society of Animal Production, Band 44, 1987, Seite 467, berichten über die Applikation von Melatonin an Schafen zur Verschiebung der Fruchtbarkeitsphase, wobei das Melatonin in Form eines löslichen Phosphatglases appliziert wurde. Das Melatonin konnte, je nach applizierter Menge, mehrere Wochen lang im Plasma festgestellt werden. Einzelheiten über die Herstellung des Phosphatglases werden nicht angegeben.

J. Burnie et al. berichten in Biomaterials 1981, Volume 2, Oktober, Seiten 244 bis 246, über die kontrollierte Freigabe von Gläsern für medizinische Zwecke, insbesondere die Reparatur von Knochen. Die Bioverträglichkeit dieser Kalzium-Phosphosilikat-Gläser war sehr gut. Die Herstellung erfolgte durch Verschmelzen bei etwa 1100°C. Die Auflösungsgeschwindigkeit derartiger implantierter Gläser kann variiert werden durch die chemische Zusammensetzung des Glases. Es fehlen jedoch exaktere Angaben, in welcher Weise man reproduzierbare kontrollierte Abbaugeschwindigkeiten des Glases erreichen kann.

Die Erfindung hat sich die Aufgabe gestellt, bioverträgliche, wasserlösliche anorganische Gläser auf Basis von Phosphosilikaten herzustellen, wobei die Herstellung leicht, reproduzierbar und gut modifizierbar sein soll. Die Herstellung soll analog organischen Matrices bei niedrigen Temperaturen erfolgen, so daß es möglich ist, die gewünschten Wirkstoffe in die Matrix einzubringen, ohne die Wirkstoffe durch erhöhte Temperaturen zu zerstören. Selbstverständlich müssen auch diese anorganischen Gläser bioverträglich sein und zumindest mit einer gewissen Verzögerung biologisch rückstandlos abbaubar sein.

Diese Aufgabe kann überraschend einfach gelöst werden durch Hydrolyse flüssiger Vorkondensate definierter Silikophosphate aus Kiesel säureesterhalogeniden mit stöchiometrischen Mengen von Phosphorsäureestern in Gegenwart saurer oder basischer Katalysato-

ren unter kontrollierten Bedingungen bezüglich Temperatur, Druck und Wasserdampfpartialdruck, wobei gegebenenfalls die Struktur durch Zugabe metallorganischer Verbindungen modifiziert wird.

Als Vorkondensate haben sich insbesondere bewährt Trialkoxysilyl-phosphorsäuredialkylester, Dialkoxysilylbis-phosphorsäuredialkylester oder Di-Trialkoxysilylsiliko-phosphorsäuredialkylester.

Die Herstellung von Silikophosphorsäureestern wurde erstmals beschrieben von Feher et al., Chem. Ber. 90, Seiten 134 bis 144 (1957).

Es wurde jetzt gefunden, daß derartige Verbindungen in Gegenwart saurer oder basischer Katalysatoren unter kontrollierten Bedingungen bezüglich Temperatur, Druck und Wasserdampfpartialdruck hydrolysiert werden können und dabei bioverträgliche, wasserlösliche anorganische Gläser entstehen. Gewünschtenfalls kann die Struktur dieser Gläser modifiziert werden durch Zugabe metallorganischer Verbindungen. Alkalialkylate erhöhen die Löslichkeit und Aluminiumalkylate vermindern sie. Auch Erdalkali-alkylate und Titanalkylate können zum Modifizieren verwendet werden. Durch Verwendung von überschüssigen Mengen Alkoholaten, insbesondere bei Alkali- und Erdalkali-alkylaten, erhält man plastisch verformbare Gläser. Diese können sowohl als Matrix für pharmazeutische Zubereitungen als auch zur Auffüllung und Stabilisierung operativ entstandener Knochendefekte, insbesondere nach Zahnextraktionen, verwendet werden.

Es wurde weiter gefunden, daß die Löslichkeit dieser Gläser gut reproduzierbar eingestellt werden kann, so daß man zuverlässig zu vergleichbaren Ergebnissen kommt. Da die Hydrolyse bereits bei relativ niedrigen Temperaturen stattfindet, ist es ohne weiteres möglich, weniger empfindliche Wirkstoffe in den flüssigen Vorkondensaten zu lösen oder zu suspendieren und die Hydrolyse im Beisein der Wirkstoffe durchzuführen. Empfindlichere Wirkstoffe können auch nach der Hydrolyse mit den wasserlöslichen anorganischen Gläsern verarbeitet werden, indem diese gemahlen, mit den Wirkstoffen vermischt und verpreßt werden, gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten, bioverträglichen Bindemittels. Auch bei derartigen pharmazeutischen Zubereitungen wird der Wirkstoff dadurch freigesetzt, daß das anorganische Glas aufgelöst wird.

Um eine möglichst gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffes über einen längeren Zeitraum zu gewährleisten, werden die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen so geformt, daß auch nach Auflösung eines Teils der Matrix die verbleibende Oberfläche annähernd gleich groß bleibt. Stäbchenförmige Gebilde sind diesbezüglich kugelförmigen Gebilden überlegen. Flächenförmige Gebilde sind stäbchenförmigen Gebilden überlegen.

In den nachfolgenden Beispielen ist das erfindungsgemäße Verfahren sowie die Verwendung der erfindungsgemäß erhaltenen Gläser näher erläutert.

## Beispiel 1

Herstellung von  
Triethoxysilyl-phosphorsäurediethylester

Zu Triethoxychlorosilan wird in ätherischer Lösung unter Inertbegasung und Rühren langsam die äquimolare Menge an Triethylphosphat getropft und das Gemisch auf dem Ölbad langsam erwärmt. Es folgt eine kräftige Entwicklung von Ethylchlorid. Gegen Ende der

Gasentwicklung wird die Temperatur auf 100 bis 150°C gesteigert und einige Zeit bei dieser Temperatur gehalten. Man läßt das Reaktionsgemisch abkühlen und entfernt im Wasserstrahlvakuum die leicht flüchtigen Anteile. Durch Destillation des öligen Rückstands im Hochvakuum erhält man Triethoxysilyl-phosphorsäurediethylester.

## Beispiel 2

## Diethoxysilyl-bis-phosphorsäurediethylester

Diethoxy-Dichlorsilan wird mit 2 Mol Triethylphosphat bei 150°C umgesetzt. Nach dem Entfernen der leicht flüchtigen Anteile wird das Öl im Hochvakuum destilliert und liefert die oben genannte Verbindung.

## Beispiel 3

## Di-triethoxysilyl-siliko-phosphorsäurediethylester

Ein Mol Triethoxychlorsilan wird mit einem halben Mol des gemäß Beispiel 2 erhaltenen Diethoxysilyl-bis-phosphorsäurediethylesters bei 150°C umgesetzt. Nach Entfernen der leicht flüchtigen Anteile im Wasserstrahlvakuum wird im Hochvakuum destilliert. Man erhält als Öl die oben genannte Verbindung.

## Beispiel 4

## Herstellung der Gläser

Die gemäß Beispiel 1 bis 3 erhaltenen Öle werden bei 30°C ± 1°C in Gegenwart katalytischer Mengen von Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid sowie Alkoholaten umgesetzt, wobei der Wasserdampfpartialdruck konstant eingestellt wird.

## Gesamt-Dampfdruck:

0— 24 h: 760 Torr.

24— 48 h: 70 Torr.

48— 120 h: 10 Torr.

## Wasserdampfsättigung:

über gesättigter NaCl-Lösung.

Hierbei hydrolysieren zunächst die Kieselsäureester und danach die Phosphorsäureester unter Polykondensation. Man erhält Gläser, die wasserlöslich sind, und zwar mit Auflösungsgeschwindigkeiten, die reproduzierbar durch die Hydrolysebedingungen bestimmt werden können. Durch Zugabe geringer Mengen von Natriummethylat oder Aluminiumsekundärbutylat kann die Löslichkeit der erhaltenen Gläser in erheblichem Umfang beschleunigt oder verlangsamt werden.

Die Freisetzung wurde gemessen in einer standardisierten Durchflußzelle. Das Probenintervall betrug 30 Minuten, die Temperatur 37,5°C und als Freisetzungsmedium wurden KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaOH-Puffer mit pH 7,2 und pH 10 verwendet. Dazu wurde bei der Herstellung der Gläser 0,1 Gew.-% Fluorescein-Natrium zugegeben, welches homogen in den gebildeten Gläsern verteilt vorlag. Es wurde je nach Zusammensetzung der Gläser nahezu linear im Laufe von Stunden bzw. Tagen freigesetzt.

## Beispiel 5

Hydrolyse des  
Triethoxysilyl-phosphorsäurediethylesters in  
methanolischer Lösung

Einer Lösung von 0,02 Mol Triethoxysilyl-phosphorsäurediethylester in 40 ml Methanol werden 0,12 Mol Natriumhydroxid in 60 ml Methanol zugesetzt. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 10—15 Minuten erfolgt die Abscheidung eines weißen Gels, das nach Ansäuern mit wäßriger Salzsäure bei pH 8—9 spontan zu einer weißen plastischen Masse koaguliert.

Die knetbare Substanz haftet stark an Glas- und Metalloberflächen und ist wasserlöslich.

Infrarot- und H<sup>1</sup>-NMR-Spektren enthalten keine für Ester typische Signale.

Das so erhaltene Produkt kann sowohl als Matrix für pharmazeutische Zubereitungen als auch zur Auffüllung und Stabilisierung operativ entstandener Knochendefekte, insbesondere nach Zahnextraktionen, verwendet werden.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von bioverträglichen, wasserlöslichen anorganischen Gläsern auf Basis von Phosphorsilikaten, gekennzeichnet durch Hydrolyse flüssiger Vorkondensate definierter Silikophosphate aus Kieselsäureesterhalogeniden mit stöchiometrischen Mengen von Phosphorsäureestern in Gegenwart saurer oder basischer Katalysatoren unter kontrollierten Bedingungen bezüglich Temperatur, Druck und Wasserdampfpartialdruck.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als flüssige Vorkondensate Trialkoxysilyl-phosphorsäuredialkylester, Dialkoxysilyl-bis-phosphorsäuredialkylester oder Di-trialkoxysilyl-siliko-phosphorsäuredialkylester verwendet werden.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Struktur der Gläser modifiziert wird durch Zugabe von metallorganischen Verbindungen, Alkalialkylat, Erdalkalialkylat, Aluminiumalkylat oder Titanalkylat.
4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß durch Zugabe von Alkali- und/oder Erdalkalihydroxid und überschüssigen Mengen Alkohol plastisch verformbare Gläser hergestellt werden.
5. Verwendung der bioverträglichen, wasserlöslichen anorganischen Gläser herstellbar gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 als Matrix pharmazeutischer Zubereitungen mit kontrollierter Freisetzung.
6. Verwendung gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutischen Zubereitungen geeignet sind zur oralen Einnahme, zur rektalen Applikation, zum Aufbringen auf Schleimhäute oder zur Implantation.
7. Verwendung der plastisch verformbaren Gläser gemäß Anspruch 4 zur vorübergehenden Auffüllung und Stabilisierung operativ entstandener Knochendefekte, insbesondere nach Zahnextraktionen.